

(Aus der pathologischen Anstalt der Universität Basel
[Vorstand: Prof. Dr. A. Werthemann].)
(Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. F. Roulet)

Beitrag zur Kenntnis der Endophlebitis hepatica obliterans

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Alice H. Notter-Blum

von Boswil (Aargau)



1949

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. F. Roulet

Tag der Promotion: 13. Februar 1948



Sonderdruck aus „Schweizerische Zeitschrift für
Pathologie und Bakteriologie“ Vol. XII, Nr. 1 (1949)

Beitrag zur Kenntnis der Endophlebitis hepatica obliterans.

Das Krankheitsbild der Endophlebitis hepatica obliterans (im Folgenden als E. h. o. bezeichnet) ist sehr selten; klinisch wurde die Krankheit so gut wie nie erfaßt. Man versteht darunter eine meist ausgedehnte entzündliche Veränderung der Lebervenenwände, die zu Thrombose und Obliteration der betroffenen Gefäße und Stauungsinduration des umliegenden Organgewebes führt. Für gewöhnlich wird man erst auf die Fälle aufmerksam, wenn die Veränderungen irreversibel sind und die kompensatorischen Leistungen des Organismus ungenügend werden. Ascites als Folge der Leberstauung und Lebervergrößerung sind die ersten auffälligen Symptome, die, allerdings spät genug, auf die Krankheit aufmerksam machen.

Mehr oder weniger ausführlich beschrieben wurden bis heute ungefähr 60 Fälle bei Erwachsenen und etwa 16 bei Kindern. Sie wurden z. T. von *W. Inthorn* in einer Dissertation zusammengestellt und mit einem Fall verglichen, der von *Rößle* beobachtet wurde. Auf denselben Fall geht auch *Rößle* selbst näher ein in seiner Arbeit: «Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen».

Die Ätiologie ist viel diskutiert worden, zu einer endgültigen Abklärung des Problems ist man aber bis heute nicht gekommen. Verschiedene Möglichkeiten wurden aufgegriffen und verteidigt, von anderer Seite bekämpft und z. T. widerlegt.

Der Mangel an rein zelligen Entzündungszeichen, die Venenveränderungen mit Intimaverquellung und -hyperplasie ließen zuerst eine Lues als Ursache vermuten (*Chiari, Huebschmann, Schminke, O. Meyer* u. a.). Die Beobachtungen von Erkrankungen

an Kindern (*Wurm, Burkhardt*), bei denen eine luische Infektion sicher ausgeschlossen werden kann, läßt annehmen, daß auch bakteriell-toxische, ja sogar alimentär-toxische Stoffe verantwortlich gemacht werden könnten.

Andere Autoren dachten an Alkoholabusus, an Übergreifen von Entzündungen aus der Nachbarschaft, an kongenitale Mißbildungen, an primäre Thrombosen, an die sich erst sekundär die Wandveränderungen anschließen. Die aktuellste Theorie ist die von *Röfle/Inthorn*, welche die E. h. o. als Erkrankung auf rheumatischer Basis zu erklären versucht. Sie läßt sich in Verbindung bringen mit der oben angedeuteten Erklärung auf toxischer Grundlage. Der Befund herdförmiger, fibrinoider Nekrosen der Lebervenenwände läßt an die Möglichkeit denken, daß man es mit einer besondern Reaktion der Gefäßwand zu tun hat. Sie läßt sich als rheumatoide Gefäßwandentzündung deuten, wenn man sich erinnert, daß im Tierversuch nach Sensibilisierung ganz ähnliche Granulome mit verschiedenen Eiweißstoffen erzeugt werden können (*E. Vaubel*). Diese Fragen sollen an Hand eines an der path.-anat. Anstalt Basel beobachteten Falles weiterbehandelt werden.

Krankengeschichte: 40jähriger Mann. 1935 Leistenbruchoperation rechts. 1938 Nasenpolypen. Mandelpfröpfe.

Am 26. X. 42 ist der Mann bei einer militärischen Übung ausgeglitten. Er versuchte, einen Sturz zu vermeiden, indem er sich an einem Ast hielt. Die Überanstrengung verursachte ihm solch heftigen Schmerz in der rechten Leistengegend, daß er einige Minuten in kollapsartigem Zustand am Boden lag. Nachträglich Fortsetzung der Übung, am Abend erste ärztliche Untersuchung.

Am 27. X. Einweisung in eine militärische Sanitätsanstalt.

Am 7. XI. Operation einer Umbilikal- und einer rezidivierenden rechtsseitigen Inguinalhernie. Beim Eröffnen der Umbilikalhernie entleerten sich 2,3 Liter zitronengelben Ascites (4,5 % Eiweiß). Modifikation der Talmaschen Operation. Verdacht auf Neoplasma mit Metastasen.

12. XI. Lokalbefund an den Operationsstellen gut.

16. XI. 5 Liter Ascites abgelassen. Lebergeschwulst mit Pfortaderstauung vermutet. Untersuchung auf Tumorzellen negativ.

2. XII. 6 Liter Ascites abgelassen.

9. XII. Einweisung in die chir. Abt. des Bürgerspitals Basel.

Status: Patient abgemagert, apathisch. Abdomen über das Niveau des Thorax aufgetrieben, mit deutlicher Fluktuation.

12. XII. Leichte Dyspnoe. 3 Liter Ascites (leicht hämorrhagisch). Bakteriologische Untersuchung negativ. Histologisch: Fibrin, hämatogene Entzündungszellen, Deckepithelien.

14. XII. Starke Oedeme der Beine.

16. XII. Laparotomie. 3—4 Liter Ascites spritzen unter Druck aus der Bauchhöhle. Revision der Leber: fein-mittelgrobhöckerig, schwere Perihepatitis. Probeexcision des Leberrandes: Lebercirrhose. Talmasche Operation.

20. XII. Bauchdecken aufgetrieben, Brechreiz. Kleine Laparotomie, 3 Liter serös-blutige Flüssigkeit entleeren sich. Drainage.

24. XII. 42. Tod im Coma hepaticum.

Sektionsbefund (gekürzt) (S. N. 1078/42).

Starke allg. Abmagerung (52,7 kg), leichter Hautikterus, Skleren gelblich. Sehr schadhafte Zähne. Zwei frischere mediane Laparotomiewunden, Herniotomienarbe rechts. In der Bauchhöhle annähernd 1 Liter gelben, trüben Ergusses mit einzelnen Fibrinflocken. Bauchfell gerötet, mit hauchdünnem, grauem Belag. Obere Dünndarmschlingen aufgetrieben, mit stark geröteter Serosa. Großes Netz im Operationsbereich in die vordere Bauchwand taschenartig eingenäht.

Leber (2090 g) im Bereich der ganzen rechten Zwerchfellkuppe stark verwachsen. Sie ist leicht vergrößert und überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger. Ihre Ränder sind stumpf, die Oberfläche leicht höckerig, braungrünlich, mit einzelnen helleren Knötchen. Im Bereich des rechten Leberlappens, unterhalb der Verwachsungen mit der Zwerchfellkuppe, findet sich eine halbpflaumengroße, leicht vorgewölbte, weiche, geschwulstartige Veränderung, die vom Lebergewebe undeutlich abgegrenzt ist. Auf dem Schnitt ist sie leicht lappig, dunkelbraunrot, quellend. Das übrige Gewebe zeigt im Schnitt eine eigentümliche Marmorierung, die z. T. einer schweren Stauungszeichnung entspricht. Die Läppchenzentren sind breit, dunkelrot, z. T. ist der Läppchenaufbau ungleich, unregelmäßig, das Gewebe mehr gelb, vielfach ockerfarben, quellend und mit stark vergrößerter Zeichnung. Im ganzen ist es blutreich. Auf dem Schnitt sind verschiedene Äste der Lebervenen getroffen. Sie sind durch weiche, graurötliche Gerinnselmassen ausgefüllt, die der Wand fest anliegen und teilweise mit ihr verschmolzen sind. An einigen Stellen sind die Pfropfe rot, brüchig und noch ausziehbar. Der *rechte Ast der Lebervene* zeigt an der Einmündungsstelle in die Vena cava caudalis einen großen, z. T. häutig überdeckten Pfropf, der die Lichtung vollständig ausfüllt. Der *linke Hauptast* ist unversehrt, desgleichen die Pfortader, welche bis in die kleinsten Äste hinein verfolgt werden kann.

Die *Gallenblase* enthält trübe, braungelbe Galle mit etwas Gallengrieß. Schleimhaut gallig imbibiert, Gallenwege durchgängig.

Nieren und Nebennieren von gehöriger Größe, o. B.

Milz (250 g) halbkugelig, fest. Gewebe auf dem Schnitt hellgraurot und kompakt, mit kleinen Follikeln. Trabekelgerüst dicht, Pulpa leicht gequollen.

Magen-Darmkanal: Pylorus dick, Muskulatur über 1 cm im Querschnitt. Schleimhaut des Magens faltenarm, mit Blutungen im Fundusgebiet. Oberer Dünndarm stark ausgeweitet, Schleimhaut geschwollen, dunkelrot, mit groben Falten, Wand dick, ödematös. Im Dickdarm abwechselnd bräunlich oder blaßgelb gefärbter Kot. Schleimhaut ebenfalls geschwollen und mit sehr reichlichem, zähem, weißlichem Schleim überzogen. Ferner wurde ein beginnender paralytischer Ileus des oberen Dünndarms gefunden sowie eine offenbar terminale Bronchopneumonie der Lungenunterlappen mit eitriger Bronchitis und Bronchiolitis.

Zusammenfassung der Krankengeschichte.

Operation einer Umbilikal- und einer rezidivierenden Inguinalhernie rechts. Dabei Entleerung von Ascites. In der Folge verschiedene Male Ascites abgelassen. Schließlich Laparotomie und *Talmasche* Operation. Kleine Laparotomie, Drainage. Tod im Coma hepaticum.

Die Sektion zeigte eine E. h. o.: Die rechte Lebervene war im Bereich ihrer Mündung in die untere Hohlvene durch eine ältere Thrombose obliteriert. Ihr Wurzelgebiet, d. h. die Sublobularvenen des rechten Leberlappens waren gleichfalls durch noch ältere Thrombosen verschlossen, mit dem Ergebnis, daß ein hochgradiger, sog. Stauungsumbau der Leber entstand. Dieser führte dazu, daß große Gebiete der Leber verschwielten, nachdem durch Druckatrophie die Leberepithelien zugrunde gegangen waren. Meist bestanden, wie sich insbesondere histologisch nachweisen ließ, nur kleine Inseln von Lebergewebe, die von gewuchertem und teilweise sklerotischem Bindegewebe umgeben waren. Entzündungszeichen fanden sich keine, so daß der ganze Prozeß mit Umbau als reine, allerdings sehr schwere Stauungssklerose aufgefaßt werden kann.

Histologische Beschreibung.

Milz: Aufbau im allgemeinen richtig. Lymphfollikel klein, meist ohne Reaktionszentren. Kapsel bindegewebig verdickt, vielfach mit Kalkeiseninkrustationen. Pulpa sehr blutreich mit vielen Leukozyten. Sinus weit. An den Arteriolen leichter Grad von Hyalinose. Interstitielles Bindegewebe leicht vermehrt.

Niere: Glomerula und Arteriolen unverändert. Hin und wieder im Bereich des Markes einige grobe interstitielle Kalkschollen. Die gewundenen Harnkanälchen zeigen eine ziemlich starke Fettbestäubung am basalen Pol der Zellen, hauptsächlich im Bereich der Hauptstücke und der Schlaufen.

Oberer Dünndarm: Schwerste akute Entzündung mit fast vollständiger phlegmonöser Durchsetzung der Submukosa mit Leukozyten. Beginnende Panarteriitis einzelner submuköser Arteriolen. Die Entzündung setzt sich fort gegen die Muskularis. Die Schleimhaut enthält reichlich Rundzellen, darunter ebenfalls viele Leukozyten, auch kommen gelegentlich kleine Blutungen vor.

Pankreas: Nur starke postmortale Veränderungen.

Herzmuskel: Diffus feintropfig verfettet, da und dort etwas stärkere Fettbestäubung einzelner Fasergruppen. Keine interstitielle Bindegewebsvermehrung, Gefäße intakt.

Knochenmark: Keine Anzeichen einer pathologischen Blutbildung.

Leber: Histologisch untersucht wurde:

1. Gegend der Einmündungsstelle des rechten Astes der Vena hepatica in die Cava inferior.

2. Gebiet eines mittleren Astes der Vena hepatica.

3. Stelle aus der Mitte des rechten Leberlappens.

Überall zeigt sich das Bild einer schweren Stauungsatrophie mit sekundärer Sklerosierung. In vielen Gebieten sind nur noch kleine Inseln von Lebergewebe vorhanden. An keiner Stelle ist eine stärkere Rundzelleninfiltration zu beobachten, wie etwa bei einer echten Lebercirrhose, man sollte also besser von einer Lebersklerose reden. Die Gebiete frischer Stauungsatrophie und älterer mit Sklerosierung fließen oft ineinander, so daß komplizierte Bilder entstehen.

Die Leberläppchen sind fast überall in starke Unordnung geraten. Von der Zentralvene aus hat sich reichlich Bindegewebe entwickelt, welches vielfach unmittelbar in das Bindegewebe der Glissonschen Dreiecke übergeht. Dabei bleiben einzelne Läppchenbezirke erhalten, sie haben sich zu kleinen Pseudoläppchen umgebaut. Der größte Teil der Läppchen ist zugrunde gegangen und durch breite Bindegewebsschwien ersetzt. In diesen Schwien sind massenhaft sogenannte Gallengangswucherungen nachweisbar, ungefähr in der Art der Sklerosierung nach akuter gelber Leberatrophie. In den umgeformten Läppchen und in den Pseudoläppchen sind die Sinusoiden außerordentlich stark ausgeweitet. Viele Stellen sind hämorrhagisch infarziert. Von den Leberzellbalken ist oft nur noch das leere Gitterfasergestütze übrig. In andern Gebieten verbleibt nur noch ein ganz schmaler Saum von Lebertrabekeln um die Glissonschen Dreiecke herum.

An den Arterien sind keine Veränderungen zu beobachten, ebenso ist die Vena portae ohne pathologischen Befund. Hingegen ist an den *Lebervenen* eine ganze Stufenfolge von Schäden zu beobachten.

So läßt sich als erste Stufe der Schädigung eine Verquellung der Intima nachweisen. An vielen Stellen zeigen die Zentralvenen eine starke Hyperplasie der Innenhaut, die bis zur vollständigen Obliteration der Lichtung führen kann. An andern Orten ist die Lichtung noch frei, aber die Intima stark aufgelockert, teilweise zeigt sie auch Endotheldefekte; hier ist die Wand, z. T. nur Intima und subintimale Bezirke mit Erythrozyten durchsetzt (Abb. 1).

Wo der Prozeß schon etwas weiter fortgeschritten ist zeigen sich unter dem abgehobenen Endothel scharf begrenzte Einlagerungen von Erythrozytenhaufen und bereits Fibrinablagerungen, z. B. Fibrin in kurzen unregelmäßig abgerissenen Bändern. Andere Wandteile zeigen wieder starke, diffus verteilte Erythrozyteneinlagerungen. Weiter besteht manchmal eine partielle Obliteration der Lichtung im Anschluß an die Wandschädigungen (Abb. 2 u. 3).

Das häufigste Bild ist das der vollständigen Obliteration des Gefäßlumens. Anschließend an die Wandschädigung bilden sich Thromben, es sind teils frischere, teils ältere Thromben nachzuweisen, bei denen die Blutbestandteile nur noch als Einlagerungen von zerfallenden Erythrozyten und Blutpigment in ein feines, dichtes Fibrinnetz erkenntlich sind. Die großen Venen zeigen hauptsächlich ältere Thrombosen, die bereits teilweise oder vollständig organisiert sind. Die Erythrozyten sind im Zentrum gehäuft, darum herum findet sich ein lockeres, feines Bindegewebe mit vielen Fibroblasten und zahlreichen Kapillarsprossen. Oft haben sich auch größere Endothelrohre gebildet (Kanalisation), die im schlimmsten Fall bereits auch wieder thrombotische

Abb. 1 zeigt eine typische Intimaverquellung. Die Intima ist abwechselnd mehr oder weniger hyperplastisch, und zwar handelt es sich im Anfangsstadium um eine reine Verquellung infolge erhöhter Flüssigkeitsaufnahme ohne erhebliche Zunahme des Zell- und Fasermaterials, auch Entzündungszellen sind keine vorhanden.

Abb. 2. Die Intima ist ebenfalls aufgelockert, wenn auch nicht so stark wie auf *Abb. 1*. Das Endothel ist klar verfolgbare. An einer Stelle ist es zerrissen, und genau subendothelial befindet sich eine kleine Zellinfiltration der Wand. Die intakt gebliebenen Endothelzellen neben und über dieser Stelle haben infolge der Kontinuitätstrennung kubische Gestalt angenommen. Das subendotheliale Infiltrat besteht hauptsächlich aus Erythrozyten aus dem strömenden Blut.

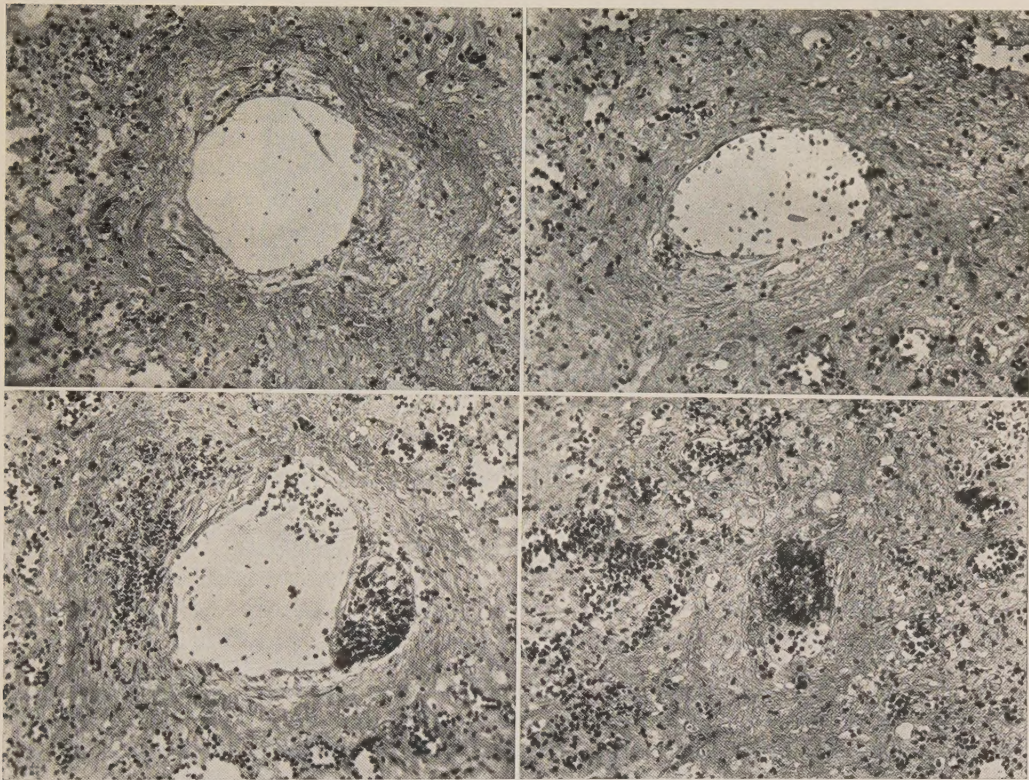


Abb. 3 ist sozusagen die Fortsetzung von *Abbildung 2*. Man beobachtet darauf, wie sich die Weiterentwicklung dieses Endotheldefektes mit der anschließenden Invasion in die subendothelialen Schichten gestaltet. Das Endothel ist auf eine längere Strecke von der Unterlage abgehoben, und dazwischen liegt eine erhebliche Ablagerung von Erythrozyten und Fibrin. Dieser Herd ist scharf umgrenzt. Auf der gegenüberliegenden Seite begegnet man einer diffusen Infiltration von Erythrozyten in der Gefäßwand. Alle Wandschichten sind ödematös aufgelockert.

Abb. 4. Von dieser Veränderung bis zur Thromboseentwicklung gibt es nur einen Schritt: An der oberflächlich lädierten Stelle der Innenhaut bildet sich ein Thrombus aus, der mit der Zeit die ganze Lichtung ausfüllen kann. Auch in diesem jungen Stadium der obliterierenden Thrombose, welches in *Abb. 4* festgehalten worden ist, zeigt die ganze Venenwand die gleiche ödematöse Verquellung. Die Zirkulationsstörungen sind hier bereits weit fortgeschritten: Kapillaren maximal erweitert, Leberzellbalken infolge Druckatrophie geschwunden.

Wandveränderungen zeigen: Zerstörung des Endothels und Anlagerung von Blutbestandteilen. Die Organisation des Thrombus geht allmählich und ohne Grenze in die ödematös aufgelockerte Intima über. Eine Unterscheidung von Wandschichten ist meist unmöglich (Abb. 4 u. 5). Eine Stelle zeigt an der Grenze: Wand—Thrombus fibrinoide, bandförmige Degenerationen. Nur selten sind in den oberflächlich gelegenen Bindegewebsschichten perivenösen Gewebes einzelne Herde von fibrinoider Entartung der Bindegewebsfasern nachzuweisen: Fäserchen schollig entartet, verbreitert und etwas stärker lichtbrechend, sie ergeben bei der Jaune-solide-Färbung einen kräftig roten Farbumschlag.

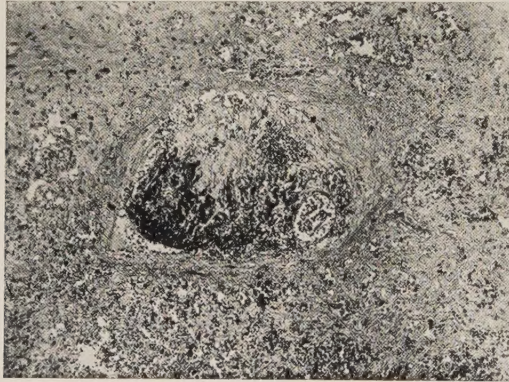


Abb. 5. Auf Abb. 5 ist eine Sublobularvene zu sehen, die von einem älteren Thrombus verstopft ist. Die Thrombose ist bereits in Organisation begriffen und ist von Kapillarsprossen durchsetzt. An einer Stelle (rechts im Bild) besteht sogar ein ganz beträchtliches Endothelrohr (Rekanalisation). Die Wand des alten Gefäßrohrs ist verdickt, z. T. auch ödematös aufgelockert. In der Umgebung vollkommener Schwund der Leberzellbalken.

Die Gegend der Einmündungsstelle des rechten Astes der Vena hepatica in die Cava inferior zeigt folgendes Bild: Lumen vollständig durch ältere Thrombose verschlossen. Erythrozyten dicht gelagert und von Fibrinstreifen durchsetzt. In den Randpartien Erythrozyten entfärbt, die Thrombenmasse stellenweise auch schon bindegewebig organisiert, mit vielen neugebildeten Gefäßen, die gegen die Lichtung zu wuchern. Erhebliche, z. T. elastische Hyperplasie der Intima, vielfach sehr reichlich Blutpigment abgelagert. Media gut ausgebildet, normal. Die Adventitia zeigt einen breiten Streifen gequollener Kollagenfasern. Er beginnt scharf abgegrenzt, liegt unmittelbar der Media auf und faßt die Längsmuskelfasern in sich, entfernt sich dann immer mehr peripherwärts von der Media, so daß die Längsmuskelfasern innen liegen und darum herum die gequollenen kollagenen Fasermassen, die allmählich wieder normale Struktur annehmen.

Um das Gefäß herum verbleibt noch normales Lebergewebe neben älteren, zerstörten Bezirken mit zahlreichen, breiten, bindegewebigen Zügen, in denen das Leberepithel zusammengeschrunpft und gallengangähnlich ist. Etliche lymphozytäre Rundzellhaufen.

Eine *Zusammenfassung der histologischen Befunde* ergibt, daß es sich um eine enorm starke Sklerose des Lebergewebes handelt. Die Venenwände zeigen ödematöse Verquellung, die Wandschichten sind in Unordnung geraten und weisen dazwischengelagerte Erythrozytenhaufen und Fibrinausscheidungen auf. Primär ist die Schädigung und Obliteration der Zentral- und Sublobularvenen, schließlich auch der Vena hepatica. Schwerste Blutstauung ist die Folge davon. Sekundär entwickelt sich daraus die chronische Stauungsinduration mit gleichzeitiger Atrophie des Parenchyms und Hypertrophie des interstitiellen Bindegewebes.

Ein Vergleich mit den bereits publizierten Fällen ergibt, daß unser Fall ein typischer ist, sowohl was Krankengeschichte, Symptome als auch histologische Befunde betrifft. Mit dem histologisch sehr genau beschriebenen Fall von *Inthorn* ist die Übereinstimmung so groß, daß verschiedene Bilder, wie sie *Inthorn* beschreibt, geradesogut aus unserm Fall stammen könnten.

Aus all den beschriebenen Fällen läßt sich ein gewisser Grundtypus der Erkrankung herauschälen.

Diese typische E. h. o. ist gekennzeichnet durch eine ganze Reihe von klinischen Symptomen, die allerdings erst sekundärer Natur sind: Ascites, Ödeme der untern Extremitäten, Ikterus, Erweiterung der Bauchdeckenvenen, Hautblutungen, Milzveränderungen, daneben unbestimmte Schmerzen im Bauch, Benommenheit, Brechreiz. Am unauffälligsten ist der eigentliche Sitz der Erkrankung an den Lebervenen selbst. Die *klinischen Symptome* sind etwa wie folgt vertreten:

Ascites wird sozusagen immer beobachtet, Ikterus in ca. 30% der Fälle, erweiterte Bauchdeckenvenen in ca. 25%.

Path.-anatomische Veränderungen: Milzvergrößerung, Milztumor ca. 50%, Verwachsung von serösen Häuten ca. 20%, Blutungen im Magen-Darm-Trakt ca. 20%, Vena cava miterkrankt ca. 28%, Pfortader miterkrankt ca. 30%, Pfortader o. B. ca. 29%, Gelenkrheumatismus wurde nur in einem Fall beobachtet.

Das zeitliche Auftreten des klinischen Kardinalsymptoms, des Ascites, wird sehr verschieden angegeben, die Daten variieren von 3 Tagen bis zu 2 Jahren.

Die Krankheit befällt Frauen doppelt so oft wie Männer. Am häufigsten ist das Auftreten der Krankheit zwischen dem

20. bis 40. Altersjahr, bei Frauen mehr zwischen 30 und 40, bei Männern besonders zwischen 20 und 30.

Von eigener Bedeutung ist das gehäufte Auftreten der E. h. o. bei Säuglingen, über welches Wurm berichtet hat und welches später noch ausführlich zur Sprache kommen soll.

Das allgemeine Bild, welches die E. h. o. dem Kliniker und dem Pathologen bietet, wäre nun in groben Zügen gezeichnet. Wollte man versuchen, die E. h. o. als Folge einer andern Krankheit zu erklären, so kommt man sehr bald dazu, diese Möglichkeit auszuschalten, denn die Suche nach der Ursache der einzelnen Symptome ergibt, daß der Kreislauf in der Lebergegend gestört sein muß; die Annahme einer Gefäßerkrankung in der Leber drängt sich auf. Das histologische Bild zeigt nun, daß es sich tatsächlich um eine primäre Erkrankung der Lebervenen handelt. Daß es eine *primäre* Erkrankung der Lebervenen ist, beweist vor allem die Art der «Cirrhose» oder besser gesagt der Sklerosierung infolge der enormen Stauung. Die «Cirrhose» ist in unserem Fall eine typische Stauungsinduration, eine Stauungssklerose. Das Leberreticulum bleibt gewissermaßen als eine leere Hülse zurück, des epithelialen Inhaltes beraubt. Im Verhältnis dazu bestehen nur ganz geringfügige Narbenbildungen, entzündliche Bindegewebswucherungen fehlen fast ganz.

Wir möchten nun das Interesse der Entwicklung der E. h. o. zuwenden und uns eingehend mit jedem Schritt befassen, der letzten Endes zu dem Zustand führt, den man als typische E. h. o. bezeichnen kann.

Unsere Beobachtungen und Überlegungen haben uns zu der Ansicht gebracht, daß es sich bei der E. h. o. um eine Störung in der Blutgewebsschranke und ihre Folgen für Gefäß und Umgebung handeln müsse und um eine Reaktion der Gefäßwand, die mit der *Schürmannschen* Dysorie in eine Linie zu stellen ist. Einige Bilder sollen diese Ansicht belegen:

Diese Bilderserie spricht allein schon so deutlich, daß man sich der Einsicht, wie sich die E. h. o. logisch entwickelt, kaum verschließen kann. Der wichtigste Vorgang, von dem alles Weitere sich nur als Folge ableitet, ist zweifellos die Schädigung des Gefäßendothels und der Grenzmembran bzw. des Grundhäutchens. Damit ist die Blutgewebsschranke mit ihrer zweiseitigen Funktion unterbrochen bzw. aufgehoben:

1. *Folge*: Das Blutplasma ist nicht mehr gegen das Parenchym und die Gewebsflüssigkeit geschützt; es erfolgt *Blutgerinnung* (Haemanaphylaxie).
2. *Folge*: Das Parenchym ist der Plasmawirkung des Blutes preisgegeben; es kommt zum Untergang des Parenchyms, zur *dysorischen Parenchymschädigung* (Histanaphylaxie).

Die Pathogenese wäre also folgende: Irgendeine Noxe trifft die Intima der Lebervenen. Diese reagiert mit vermehrter Aufnahme von Flüssigkeit; es kommt zur Verquellung mit Auflösung bestehender Strukturen und Vermehrung der ungeformten Grundsubstanz. Darauf erfolgt akuter Untergang oder Zerreißung des Endothels und der häutigen Grenzzone. Daran schließen an: *Diesseits* des Endothels Fibrinausfüllung und Niederschlag von gerinnendem Blut, d. h. Thrombose, *jenseits* des Endothels Schädigungen in Media und Adventitia bei größern Gefäßen oder Schädigungen im Organgewebe bei kleinen Gefäßen.

Beide Arten der Schädigung sind analog. Die Gerinnung des Blutplasmas ist die Folge davon, daß das Blut in der Gefäßlichtung mit dem endothelentblöten Gewebe der Gefäßwand bzw. der Gewebsflüssigkeit in Berührung kommt, die Zerstörungen in der Gefäßwand und im anschließenden Organgewebe sind dem schädigenden Einfluß der direkten Berührung mit dem Blut zuzuschreiben. (Dabei muß es sich um einen anaphylaktischen, komplexen Vorgang mit verschiedenen Voraussetzungen handeln, denn nicht in jedem Fall von Gefäßläsion entsteht eine Blutgerinnung.) Auch jenseits des Endothels bilden sich Niederschläge von eingedrungenem Blut, zirkumskripte oder diffuse haemorrhagische «Infarkte», hauptsächlich in der Media. Ihre Wirkung ist zum einen Teil physiologisch-chemisch (Schädigung des Parenchyms durch das Blutplasma), zum andern Teil ist sie rein mechanisch (Schädigung durch Erhöhung des Gewebedruckes). Daher akute Nekrosen im Läppchenzentrum, Regenerationserscheinungen, Wucherungen von Leberzellen in der Peripherie.

Aber nicht nur dort, wo ein nachweisbarer Endotheldefekt mit daran anschließender Infarzierung vorhanden ist, trifft man starke Parenchymschädigungen, sondern auch schon bei bloßer Verquellung der Intima. Die Schrankenfunktion ist somit auch ohne nachweisbare Läsion aufgehoben oder gestört. Das bringt uns auf den Gedanken, daß es sich um eine Permeabilitätsstörung in Endothel und Grundschicht handeln könnte, welche durch

irgendein im Blut kreisendes Gift hervorgerufen worden ist. Wahrscheinlich ist aber nicht nur die Permeabilität gestört, sondern auch die normale, aktive Zelltätigkeit des Endothels, die «Umwandlung» von Blut in Gewebsflüssigkeit. Mit andern Worten, der ganze letztgenannte Vorgang kann dem Mechanismus der serösen Entzündung nach *Eppinger* gleichgesetzt werden.

Die Pathogenese der E. h. o. bietet auf dieser Basis keine großen Schwierigkeiten, anders steht es mit der Ätiologie. Die Hauptfrage ist wohl die: Welches ist die Ursache, die das Endothel als Blutgewebsschranke insuffizient macht?

Die Angaben über gleichzeitige oder frühere andere Krankheiten sind meist spärlich, auch hat man nicht sonderlich viel damit anzufangen gewußt. Trotzdem darf man einen Zusammenhang mit einem andern, latenten Leiden nicht von vorneherein ausschalten. Um eine sekundäre Infektion durch Ausstreuung von Bakterien wird es sich kaum handeln, sonst wäre sicher irgendwann einmal ein Erreger nachgewiesen worden. Eine Toxinwirkung von einem Herd aus ist also eher wahrscheinlich. Wenn man die Tatsache, daß ähnliche pathologische Erscheinungen an Nierenarterien und an Lebervenen gefunden wurden (*Coronini* und *Oberson*), zum Ausgangspunkt von Überlegungen macht, so wird man auch dadurch auf die Möglichkeit einer toxischen Ursache hingewiesen; denn die Leber sowohl wie die Niere haben als entgiftende Organe funktionell am meisten mit schädlichen Stoffen verschiedenster Art zu schaffen. Ob diese Stoffe nun an irgendeiner Stätte im Körper selbst gebildet oder ob sie von außen aufgenommen wurden, wird von Fall zu Fall entschieden werden müssen, ebenso die Frage, ob eine vorübergehende oder chronisch gesteigerte Reizempfindlichkeit der Gefäßbahn oder ein besonders starker Reiz den entscheidenden Ausschlag gegeben hat. Beachtenswert wäre auch die Möglichkeit, daß das *Fehlen* eines wichtigen Stoffes die Krankheit ausgelöst hat (z. B. Avitaminose).

Als Quellen für eine Lebervergiftung kämen in Frage:

1. Magen-Darm-Kanal (alimentär-toxisch).
2. Infektionskrankheiten: a) direkte Infektion, b) Herdinfektion, c) Bakterientoxine.
3. Nichtbakterielle Gifte.
4. Bluterkrankungen.
5. Autointoxikation bei Stoffwechselstörungen.

Die Möglichkeit einer alimentär-toxischen Vergiftung wird vor allem gestützt durch das Auftreten der E. h. o. bei Säuglingen und Kleinkindern. Bis jetzt sind 14 solche Fälle bekannt. 6 Beobachtungen wurden an Kindern von 1½ bis 2 Jahren gemacht. Die Angaben über den Krankheitsverlauf stimmen ziemlich genau mit denen bei Erwachsenen überein (*Gee, Penkert, Abricosoff, Buday, Burkhardt, Vamòs*). Von ganz besonderer Bedeutung scheinen uns aber die von *Wurm* gesammelten 8 Fälle. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Säuglinge, die ein Alter von 75—100 Tagen erreichten.

Es waren alles Kinder gesunder Eltern. Lues und Tbc. kommen nicht in Betracht. Ebenfalls allen gemeinsam ist frühes Aufhören der natürlichen Ernährung mit Muttermilch. Nach Einsetzen mit Vollmilch oder Halbmilch zeigten sich Durchfälle und Erbrechen, Vergrößerung des Bauches und der Leber. Temperatur 38—39 Grad. Bakterielle Stuhluntersuchung negativ. Ikterus, blutig-schleimiger Stuhl, starker Meteorismus. Venenzeichnung unter der Bauchhaut sichtbar. Tod unter Krämpfen.

Anatomische Untersuchung: Vergrößerte und verhärtete Stauungsleber, Ascites. Darm stark gebläht, Wand ödematös. Lymphatischer Apparat weitgehend geschwunden. Mäßig großer, harter Milztumor.

3 Fälle mit stärkerem Ikterus, 2 Fälle mit leichtem Ikterus der Leber, 3 Fälle frei.

Mikroskopische Untersuchung: Zentral- und Sammelvenen obliteriert, präkollagenes Faserwerk, ödematöse Intimapolster. Zentrale Atrophie der Leberläppchen.

Daß die pathologischen Erscheinungen sich auf den Verdauungstrakt beschränken, sowie das Fehlen einer gleichzeitigen andern Erkrankung, erhärtet die Vermutung einer alimentär-toxischen Ätiologie. Sie wird weiter durch den Umstand gestützt, daß bei allen Fällen die krankhaften Erscheinungen nach Beginn der Ernährung mit artfremder Milch auftraten, daß auch momentane Besserung auf Diät erfolgte. Das alles könnte darauf schließen lassen, daß der schädigende Faktor durch die Nahrung in den Körper aufgenommen wurde oder aber, daß wichtige Stoffe dem Körper nicht zugeführt wurden. Welches die Natur dieses Stoffes ist, bleibt allerdings unklar, und trotz der Einfachheit der Säuglingsnahrung sind noch genug Möglichkeiten einer Prüfung zu unterziehen.

Neben alimentär-toxischer Schädigung und Avitaminose als eventuellen Ursachen der E. h. o. verdient wahrscheinlich die Fokalinfektion am meisten Beachtung.

Von *Albertini* sieht beispielsweise in der malignen Nephrosklerose eine Folgekrankheit auf Herdinfection, er erklärt die Erscheinungen an den kleinen Nierenarterien als entzündliche, degenerative Alterationen bei transitorischer Bakteriämie. Es fällt auf, wie oft diese Nierenerkrankung mit chronischer Tonsillitis einhergeht (*Ricklin*). Sicher sind solche Zusammentreffen bei E. h. o. bis jetzt zu wenig beachtet worden (Granulome, Parodontose, Tonsillitis chronica in unserm Fall zutreffend). Eine Bestätigung der Herdinfectionstheorie gibt gewissermaßen auch der Versuch von *Siegmund*, der ähnliche Reaktionen in diesem Gefäßbereich am Tier nachgewiesen hat: Erzeugung von Intimagr anulomen an Lebervenen von Kaninchen durch wiederholte Colibazilleneinspritzungen. (Eventuell wäre auch für die kindliche Form eine derartige Pathogenese und Ätiologie in Betracht zu ziehen, da alimentäre Schädigungen meist mehr am Parenchym als an den Gefäßen Gewebsschäden setzen.)

Wir neigen aber dazu, eine individuelle, besondere Disposition in den Vordergrund zu rücken, derart, daß die E. h. o. eine außergewöhnliche Reaktion darstellt, etwa im Sinne einer Allergie oder Anaphylaxie. Jedenfalls sind die exogenen Faktoren klein, gemessen an dem Schaden, den sie auslösen. Dies muß man dadurch erklären, daß die Krankheitsbereitschaft des Organismus ungewöhnlich gesteigert ist, sei es durch Sensibilisierung oder infolge Anlage. Es würden also zusammenspielen:

1. Erworbene oder angeborene Disposition.

2. Chronische oder zeitweise Bakteriämie bzw. Toxinämie.

- Evtl. 3. ein äußerer Einfluß, z. B. Trauma, dessen Wirkung aber nur beschleunigend wäre.

Letzteres dürfte bei unserm eigenen Fall zutreffen. Da der Mann Dienst tat, kann angenommen werden, daß er vor dem Unfall keine Beschwerden empfand. Die E. h. o. muß sich also in einem Zustand befunden haben, wo eine Kompensation der Ausfallserscheinungen von seiten der Leber noch möglich war. Immerhin mag schon ein leichter Grad von Ascites bestanden haben, der mit dazu beitrug, den Innendruck im Bauchraum zu erhöhen. Der Sturz selbst hatte wahrscheinlich keine direkten Folgen für die Leber, denn es wurden keine traumatischen Erscheinungen (z. B. Ruptur) an der Leber festgestellt. Im Moment, da der Mann ausglitt und einen Sturz zu vermeiden suchte, indem er sich an einem Ast hielt, erfolgte eine plötzliche, starke Anspannung der

Bauchdecke. Der Druck im Bauchraum wurde so schlagartig erhöht, daß eine rezidivierende und eine neue Hernie entstanden. Das waren die direkten und sogleich feststellbaren Folgen dieses verhängnisvollen Sturzes. Bei der Operation dieser Hernien entleerte sich relativ wenig Ascites (2,3 l). 9 Tage später war die Menge des Ascites bereits auf mehr als das Doppelte angestiegen (5 l). Gegen Ende der Krankenzeit bildete sich im Tag ca. 1 l Ascites. Mit andern Worten: Aus einem offenbar chronischen und kompensierten Leiden ist ein außerordentlich akutes geworden. Der Mann hat einen doppelten Schock erlitten, den ersten durch den Sturz, den zweiten durch die Operation. Nach der ausgelösten Wirkung müssen wir den zweiten als bedeutend schlimmer für die Entwicklung der E. h. o. bewerten. Die Operation, die einen großen Teil der mobilen Abwehrkräfte des Körpers für sich beanspruchte, wirkte dadurch verschlimmernd auf die E. h. o., daß sie der Leber diese Unterstützung durch den Gesamtorganismus entzog. Daher stellt sich nun noch eine Frage, die bis jetzt nicht aktuell war, weil das Leiden immer erst nach der Sektion und mikroskopischen Untersuchung als E. h. o. erkannt wurde, nämlich die, ob eventuell eine dauernde Kompensation mit endlicher Heilung möglich wäre. Dies ließe natürlich in unserm Fall auch die Versicherungsfrage in einem andern Licht erscheinen, gehört aber nicht in den Rahmen dieser Dissertation. Wenn wir unsere Auffassung der E. h. o. in nähere Beziehung zu der von *Röbke* bringen sollen, so wäre als erstes zu betonen, daß wir ebenfalls der Überzeugung sind, daß E. h. o. und Rheumatismus unter den gemeinsamen Nenner der allergischen Reaktionen gehören. Die Einreihung der E. h. o. unter Rheumatismus scheint uns aber doch nicht gerechtfertigt, da ja der Fall *Röbkes* ebenso wie der unsrige an keinem andern Organ rheumatische Veränderungen zeigte. Auch die Leberveränderungen der übrigen Fälle, die *Röbke* in seiner Abhandlung «Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen» in Wort und Bild zitiert, sind von denen bei E. h. o. grundverschieden. Besonders die starken Zellansammlungen in den entzündlichen Gebieten widersprechen ganz dem Bild der E. h. o. Die Gefahr ist natürlich groß, daß bei einer Systemerkrankung, wie dem Rheumatismus, die Grenzen verschiedener Krankheitsbereiche verwischt und ähnliche Erscheinungen als gleiche angesehen werden.

Rößle hat die Absicht, den Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen zu erweitern. Er zeigt in seiner Arbeit Bilder zum Beweis der Beteiligung der Lebervenen an rheumatischen Gefäßerkrankungen. *Rößle* bringt diese Erscheinungen in Verbindung mit E. h. o. und spricht von «ganz gleichen Leberveränderungen, nur nicht so hochgradig». Wir finden aber keine große Ähnlichkeit mit unsern eigenen Bildern. Wohlverstanden: wir wollen nicht zu widerlegen versuchen, daß es sich bei den betreffenden Bildern um rheumatische Gefäßschädigungen handelt, aber es scheint uns, daß die Veränderungen bei E. h. o. mehr Ähnlichkeit mit den von *Rößle* zitierten rheumatischen Lebervenenveränderungen haben müßten, wenn sie selbst eine Form des Rheumatismus wären. Wenn die *Aschoffs*chen Knötchen ein ebenso spezifisches Produkt des Rheumatismus sind wie die Tuberkel bei der Tuberkulose, so ist es doch seltsam, daß man bei der E. h. o. nichts Ähnliches findet. *Rößle* erklärt dies damit, daß nicht jede rheumatische Bindegewebsveränderung zum rheumatischen Granulom auswachsen müsse, und er sieht das Analogon am Gefäßapparat in den Mediaverquellungen und den subendothelialen fibrinoiden Ausscheidungen. Der einzige gleichartige Befund im ganzen Symptomenkomplex ist die Intimaverquellung, die dem rheumatischen Frühinfiltrat gleichgesetzt werden kann. Diese Erscheinung dünkt uns aber zu wenig spezifisch, um ihretwegen eine Identität von E. h. o. und Rheumatismus zu postulieren.

Wir glauben aber, daß *Rößle* selbst den Fall von E. h. o. besonders zur Herausforderung der Meinungen in seine Ausführungen aufgenommen hat, denn er selbst sagt dazu:

1. Daß ein ganz gültiger Beweis für die Einreihung unter Rheumatismus fehle.
2. Daß man gewisse Hemmungen haben kann in Anbetracht dessen, daß man direkt einen lokalen, isolierten Rheumatismus der Lebervenen annehmen müßte.
3. Daß es schwierig sei, eine Gefäßerkrankung nur deshalb als Rheumatismus zu deuten, weil sie die Kennzeichen der hyperergisch-allergischen Entzündung an sich trage.

Alle diese Punkte können wir nach unsern eigenen Überlegungen nur unterstützen.

Abschließend wäre zu sagen, daß wir *die* Lösung des Problems nicht gefunden haben, daß wir aber auch nicht glauben,

daß es *nur eine* Lösung gebe. Vielmehr wird es so sein, daß in jedem Fall wieder andere Faktoren sich kombinieren.

Zusammenfassung.

Es wird an einem Fall versucht, die histologischen Veränderungen der Endophlebitis hepatica obliterans als Folgen dysorischer Wandschädigungen zu erklären. Die Blutgewebsschranke ist das «erkrankte Organ», der primäre Schaden ist die Verquellung des Endothels mit Untergang der häutigen Grenzzone. Sekundär sind die weiteren Wandentartungen mit Ödem und Zerstörung der Media; die weiteren Folgen für die Leber (Cirrhose). Als ätiologische Momente sind in Betracht zu ziehen: Herdinfektion, alimentär-toxische Einflüsse (bei Säuglingen), Avitaminosen. Die E. h. o. stellt eine Reaktionsart dar, die nur bei Verkettung besonderer Umstände einzutreten vermag (Sensibilisierung, Anaphylaxie).

Résumé.

Description d'un cas d'endophlébite hépatique oblitérante. Les modifications des veines centrolobulaires sont étudiées en détail. Elles présentent le type de lésion caractéristique pour un trouble dysorique : les modifications de l'endothélium et de l'intima introduisent les lésions plus profondes, telles qu'elles sont déterminées par l'imbibition de toute la paroi vasculaire par du plasma et des globules rouges. Ceci conduit à la thrombose d'une part, au remaniement de la structure du foie par forte stase d'autre part. Discussion des cas et des diverses théories pathogéniques et étiologiques émises jusqu'ici.

Riassunto.

Si cerca di interpretare le alterazioni istologiche di un caso di endoflebite epatica obliterante come conseguenza di lesioni disorotiche delle tuniche vasali. « L'organo ammalato » è la barriera sangue-tessuti, la lesione primitiva è un rigonfiamento dell'endotelio con scomparsa delle superfici membranose di separazione. Secondariamente le ulteriori degenerazioni delle parete vasali con edema e distruzioni della media sono le altre conseguenze per il fegato (cirrosi). Nell'etiologia sono da prendersi in considerazione: Infezioni focali, fatti tossico-alimentari (nel latitante), avitaminosi. L'E. h. o. rappresenta un modo di reagire, che può manifestarsi soltanto in concatenazione con particolari circostanze (sensibilizzazione, anafilassi).

Summary.

The author is of the opinion that the histologic findings in endophlebitis hepatica obliterans may be due to dysoric lesions of the vessels. Seen from this point of view, the blood-tissue barrier is the "diseased organ". The swelling of the intima with disappearance of the limiting membrane constitutes the primary lesion which is followed by oedema and destruction of the media with its repercussion on the liver (cirrhosis). Focal infections must be considered as etiological factors, in infants alimentary intoxications, possibly avitaminoses too. E. h. o. represents a type of tissue reaction which is realized under the concurring influence of special agents (sensitation, anaphylaxis).

Literatur.

Burkhardt, L.: Frankf. Z. Path. 52, 567 (1928). — Caronini, C. u. G. Ober-son: Virch. Arch. 298, 251 (1937). — Henschen, F.: Ann. d'Anat. path. 9, 113 (1932). — Inthorn, W.: Endophlebitis hepatica obliterans unter dem Bilde rheum. Wandveränderungen. Diss. Berlin 1932. — Jores, L.: Pathologie der Blutgefäße, Hdb. d. spez. Path. u. Hist. v. Henke-Lubarsch bd. 2. — Klinge, F.: Ergeb. allg. Path. 27 (1933). — Klinge, F. u. E. Vaubel: Virch. Arch. 1931; Virch. Arch. 281, 701 (1931). — Perle and Deutsch: Amer. J. Path. 5, 45 (1929). — Piéry: Lyon méd. 1909 N. 50. — Pick, E. P.: Wien. klin. Woch. 44, 31. VII. 1931. — Pick, E. P. u. H. Mautner: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 142, 1929. — Popper, H.: Klin. Woch. 10, 14. XI. 1931. — Ricklin: Über die Haftung der eidg. Militärversicherung bei maligner Nephrosklerose. Diss. Zürich 1946. — Rößle, R.: Virch. Arch. 288, 780 (1933). — Schürmann, P.: Veröffentl. Heeres-San.wesen H. 105 (1938). — Schürmann, P. u. H. E. MacMahon: Virch. Arch. 291, 47 (1933). — Vaubel, E.: Beitr. path. Anat. 89, H. 2 (1932). — Vamòs, G.: Zbl. Path. 71, 1 (1938). — Wurm, H.: Klin. Woch. 18, 2. XII. 1939.